UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

THÈSE 291

pour

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Berthe-Eva COURTINE

Née le 15 Juin 1896, à Mende (Lozère)

Influence de l'Insuline sur le Métabolisme azoté

Son rôle dans l'engraissement et l'amaigrissement

Président : M. DESGREZ, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE « LES PRESSES MODERNES »

45, rue de Maubeuge

Ateliers à Troyes (Aube)

1928

INFLUENCE DE L'INSULINE
SUR LE MÉTABOLISME AZOTÉ

Son rôle dans l'Engraissement et l'Amaigrissement

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

THÈSE

pour

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Berthe-Eva COURTINE

Née le 15 Juin 1896, à Mende (Lozère)

Influence de l'Insuline sur le Métabolisme azoté

Son rôle dans l'engraissement et l'amaigrissement

Président : M. DESGREZ, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE « LES PRESSES MODERNES »

45, rue de Maubeuge

Ateliers à Troyes (Aube)

1928

LE DOYEN : M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène	N...
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	L. BERNARD.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALAJOUANINE	Neurologie et psychiâtrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHABROL	Patgologie médicale.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expériment.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEVY-SOLAL	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie
GUÉNIOT	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
TANON	Pathologie médicale.
ZIMMERN	Physique.

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
ALGLAVE.....	Clinique chirurgicale.
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.
GOUGEROT....	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique médicale.
LE LORIER....	Clinique obstetricale.

MM.	
LEREBOULLET..	Clinique médicale infantile.
LÉRI.....	Clinique médicale.
MOCQUOT.....	Clinique chirurgicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.

V. CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLET-BERT.....	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère,

En témoignage de ma respectueuse affection et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur DESGREZ,

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur de présider cette thèse.

A mon Maître,

Monsieur Henri LABBÉ

Professeur Agrégé

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui a bien voulu nous aider de ses conseils.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

En remerciement de leur enseignement.

M. le Professeur ACHARD (Hôpital Beaujon).

M. le Docteur DESTERNES, Chef du Laboratoire Central de Radiologie (Hôpital Beaujon).

M. le Docteur GUILBERT, Chef du Laboratoire de radiologie (Hôpital Boucicaut).

M. le Docteur SAVARIAUD, Chirurgien des Hôpitaux (Hôpital Beaujon).

M. le Docteur MICHON, Chirurgien des Hôpitaux (Hôpital Beaujon).

M. le Professeur GUILLAIN (Hôpital de la Salpêtrière.

M. le Docteur MILIAN, Médecin-Chef à l'Hôpital St-Louis.

M. le Docteur GUILLEMOT, Médecin-Chef à l'Hôpital Bretonneau.

M. le Professeur SÉBILEAU, Hôpital Lariboisière.

M. le Professeur CLAUDE, Asile St-Anne.

M. le Docteur FUNCK-BRENTANO, Accoucheur des Hôpitaux (Hôpital Beaujon).

M. le Docteur LE NOIR, Médecin des Hôpitaux (Hôpital Saint-Antoine).

M. le Professeur LEMIERRE (Hôpital Bichat).

AVANT-PROPOS

La découverte de l'insuline par les médecins canadiens Banting et Best a jeté une lumière nouvelle sur l'importance de la secrétion pancréatique dans l'organisme.

La thérapeutique s'est enrichie d'un nouvel agent précieux pour le traitement des diabètes graves, et de nombreux cliniciens français et étrangers, en présence des résultats heureux qu'ils ont obtenu dans certains cas pathologiques, ont étendu l'emploi de l'insuline non seulement au traitement de l'acidose et des comas diabétiques, mais encore dans la thérapeutique des affections les plus diverses. C'est ainsi que des travaux ont été effectués et se poursuivent encore sur l'activité de l'insuline dans de nombreuses affections, soit par exemple dans le traitement de Shock (Levine, Gordon et Dernick), dans la maladie de Basedow (Goffin, Lawrence et Thomson) dans l'hépatite post-anesthésique (Lafourcade), dans le rhumatisme chronique (Levy-Franckel, Juster et Lacroix), dans l'hypertension artérielle (Klemperer et Strisower), en dermatologie (traitement du psoriasis par Ravaut, Bith, Louste, Ducourtioux), sur certaines tumeurs (Silberstein et Frend, Munzner et Rupp), dans l'athrepsie des nourrissons (Nobécourt et Levy Lesné et Dreyfus-Sée, Boisserie Lacroix), dans l'intoxication alimentaire des enfants (Priesel et

Wagner), enfin dans les états de dénutrition (travaux de Falta, de Feissly, de F. Moutier), etc...

Ces dernières recherches, relevant du domaine clinique, sont restées nécessairement assez imprécises.

Dans des expériences pratiquées en collaboration avec B. Theodoresco, M. H. Labbé a voulu rechercher une confirmation expérimentale de ces faits sur l'animal normal. Ces auteurs ont étudié les variations des échanges azotés sous l'action de l'insuline et les résultats qu'ils ont obtenus au laboratoire ont été tout à fait différents de ceux observés en clinique ; ils ont constaté sur l'animal, après avoir injecté de l'insuline à une dose convenable, une accélération des échanges azotés en même temps qu'un abaissement de la courbe de poids.

Devant les résultats contradictoires observés en clinique sur le malade et au laboratoire sur l'animal normal, M. H. Labbé nous a conseillé de pratiquer à nouveau des recherches sur le métabolisme azoté du chien normal sous l'action de l'insuline, en modifiant toutefois les conditions de l'expérimentation. Nous tenons dès maintenant à remercier M. Henri Labbé de la bienveillante hospitalité que nous avons trouvée en son laboratoire, ainsi que de ses excellents conseils qui nous ont permis de réaliser notre expérimentation.

Pour se rapprocher autant que possible des conditions des observations pathologiques, nous avons provoqué l'amaigrissement des animaux afin d'étudier l'influence de l'insuline sur leur réengraissement. C'est pour donner à nos conclusions une base solide que nous avons prolongé pendant plusieurs mois nos expériences sur les mêmes sujets.

CHAPITRE PREMIER

Influence de l'Insuline sur le Métabolisme Azoté

A la suite des expériences de Mehring et de Minkowski démontrant que chez le chien dépancréaté se manifeste toujours une glycosurie permanente, en même temps que divers troubles rappelant ceux qu'on observe chez les diabétiques, de nombreux travaux ont été faits dans le but de préciser le rôle et la nature du système régulateur qui commande le métabolisme des glucides.

De longue date déjà, les physiologistes se sont accordés pour admettre la présence d'une substance humorale issue du pancréas, laquelle agirait en règlant les échanges de sucre. Pour Hédon, ce mécanisme de régulation n'est pas influencé par la suppression de la sécrétion externe que le pancréas déverse dans l'économie, mais il estime que le principe actif de ce mécanisme se trouve dans le sang efférent ; de même selon Clark, on le retrouverait dans les liquides de la circulation artificielle pendant l'expérimentation sur les organes isolés.

Depuis que Banting et Best, au Canada, ont réussi à isoler du pancréas cette substance glycolytique, de nom-

breuses recherches ont été faites dans divers ordres d'idées soit pour déceler le siège précis de la production de cette substance dans le pancréas, soit pour déterminer le mode de préparation propre à obtenir un corps stable et possédant le maximum d'activité, soit enfin pour étudier l'action de cette hormone pancréatique sur les différents appareils de l'organisme.

Les recherches histologiques, en accord avec l'expérimentation, tendent selon l'opinion de Laguesse et de la majorité des expérimentateurs, à localiser le siège de production de ce principe actif au niveau des ilôts de Langerhans, car on a pu l'extraire du simple tissu de Langerhans, séparé de tout autre tissu composant la glande pancréatique.

Cette substance donc que Schaffer avait proposé de dénommer insuline en 1916 peut être considérée non seulement comme une sécrétion interne émanant des ilôts de Langerhans, mais encore comme l'hormone pancréatique spécifique de la glycolyse.

Propriétés physico-chimiques de l'insuline

Nous nous bornerons à faire ici une brève énumération des propriétés physico-chimiques et des principaux modes de préparation de l'insuline ; le sujet étant traité très complètement dans plusieurs ouvrages récents. Nous rappellerons seulement que ce corps est encore mal défini : c'est un produit complexe dont on n'a pu jusqu'alors préciser la nature chimique ; pourtant quelques auteurs ont pu déceler dans la plupart des insulines les plus pures et les plus actives, la présence de protéines donnant une réaction positive, à l'épreuve du biuret, et du soufre, dont

la qualité varie proportionnellement à la force active de l'insuline.

Toutefois ses propriétés physiques sont mieux connues ; le produit d'extraction du pancréas, riche en insuline, est présenté d'une façon générale sous forme d'une poudre hygroscopique, amorphe, insipide et qui est d'autant plus blanche qu'elle est plus pure. Cette poudre très soluble dans l'alcool à 90° et dans l'eau, à chaud comme à froid donne une solution tout à fait limpide, mais, ainsi que l'ont démontré Dudley, Banting et Best, l'insuline se détruit sous l'action des différentes diastases du tube digestif ; notamment par la pepsine, la trypsine et même par le suc pancréatique lesquels sucs digestifs agissent peut-être comme agents modérateurs en neutralisant l'action de l'insuline sur les divers métabolisme de l'économie.

Modes de préparation de l'insuline

Nous rappellerons succinctement les deux méthodes fondamentales d'extraction de la substance glycolytique du pancréas. Le procédé de choix repose sur la grande solubilité de l'insuline et sa propriété de précipiter ensuite de ses solutions sous l'influence d'un acide à une concentration bien définie correspondant à un p H électif.

Les méthodes employées habituellement sont :

1° celles qui utilisent l'eau comme solvant de l'insuline;

2° celles qui utilisent l'alcool à 90°.

Ainsi cette solubilité de l'insuline dans l'eau et dans l'alcool permet de l'isoler des diastases provenant de la secrétion externe du pancréas, diastases qui la détruisent ou la neutralisent comme nous l'avons dit plus haut.

Il suffit ensuite de précipiter l'insuline de sa solution aqueuse ou alcoolique soit en l'amenant au voisinage de son point iso-électrique (p H) ou mieux encore en formant un précipité acide d'insuline par addition d'une solution forte d'acide chlorhydrique ou picrique.

Voici d'ailleurs à titre de documentation quelques précisions sur le mode de préparation de l'une des insulines françaises livrées au commerce, l'Endopancrine que nous avons employée dans nos expérimentations et sur laquelle M. Deslandres, le préparateur de ce produit a bien voulu nous communiquer la note suivante :

Préparation de l'Insuline

Pour obtenir une bonne récolte d'insuline à partir du pancréas, il convient de traiter cet organe le plus tôt possible après son prélèvement sur l'animal. Lorsqu'on abandonne le pancréas à lui même, l'insuline se détruit et d'autant plus vite que la température est plus élevée. Deux procédés permettent de s'opposer à la destruction de l'insuline dans le pancréas lui-même, ce sont : l'immersion de la glande dans certains liquides comme l'alcool, ou bien le stockage de la glande dans une glacière.

Le premier traitement de la glande qui parait le plus opportun est son hachage rapide suivi d'une immersion dans de l'alcool à 95°.

Après un certain temps de contact qu'on peut prolonger avec avantage pendant dix à douze heures, on extrait la masse à la presse. Le liquide ainsi obtenu est évaporé à basse température jusqu'à consistance légèrement sirupeuse. Ce dernier produit est repris par un grand excès d'alcool qui dissout les graisses et précipite les albu-

mines avec l'insuline. Dans ce temps opératoire on s'est donc débarrassé des graisses; reste à séparer l'insuline avec les impuretés qui sont précipitées par l'alcool concentré. A cette fin, le précipité est redissout dans de l'eau et la solution ainsi obtenue est additionnée de sulfate d'ammoniaque à demi-saturation. Il se forme un précité que l'on filtre. Le filtrat est très coloré, très chargé d'albumines mais il ne contient que très peu d'insuline. La substance active est retenue avec une petite quantité d'albuminè dans le précipité qui est sur le filtre.

Une dernière purification s'impose encore. En effet, la quantité de matières retenues sur le filtre correspond en général à 7 à 10 milligrammes pour 20 unités cliniques. Or, comme il convient que la substance à injecter ne dépasse pas 3 milligrammes par 20 unités cliniques, c'est donc la moitié au moins des impuretés qu'il faut encore écarter. On y parvient en redissolvant à nouveau les substances dissoutes par de l'acide picrique au tiers de saturation.

On obtient ainsi un précipité floconneux ; de l'insuline est entrainée à l'état de picrate. On déplace l'acide picrique par un acide fort comme l'acide chlorhydrique en milieu alcoolique et on sèche le produit.

On obtient ainsi une poudre blanche, non hygroscopique, se dissolvant facilement dans l'eau en une solution très légèrement colorée en jaune-orange. C'est à partir de cette poudre que l'on fera les solutions d'insuline injectable.

Il serait peut-être intéressant de rechercher s'il y aurait avantage à obtenir une insuline de plus en plus pure dont l'activité serait fonction de la pureté du produit.

Desgrez, Bierry et Rathery en modifiant les techniques publiées par Collip, par Doisy, Michael, Somogyi et Schaffer, par Mackenzie et Wallis, ont préparé le principe actif du pancréas sous forme d'une poudre blanche, exempte de matières grasses et de sels. Le test d'activité a été traduit par une hypoglycémie provoquée chez le chien après injection intramusculaire du produit. Ces auteurs comparant les toxicités respectives des extraits de pancréas et de la poudre qu'ils avaient préparée ont conclu que certains extraits avec fonction hypoglycémiante voisine de celle de la poudre, possèdent une toxicité parfois mortelle. Ils admettent que pour une activité égale, la pondre ne donne « aucun trouble apparent de la santé ». (Communication à l'Académie des Sciences du 18 Juin 1923).

Cependant, ne peut-on craindre que l'insuline, hormone pancréatique, c'est-à-dire produit vivant, secrété par le pancréas et engendré sous certaines influences, ne perde de sa valeur active si les moyens d'extraction employés tendaient à produire une substance rigoureusement pure et non brute, telle qu'elle est déversée dans l'organisme par le pancréas ?

Selon Van Crefeld, la glande pancréatique fonctionnant dans l'organisme produit une insuline d'une activité hypoglycémiante trois fois plus grande que celle que l'on peut obtenir dans le produit d'extraction du pancréas.

CHAPITRE II

Modes d'action de l'Insuline

Nous mentionnerons ici très brièvement quelques-uns des modes d'action de l'insuline sur les différents systèmes de l'organisme car ce n'est pas notre but de faire un traité sur l'insuline, sujet beaucoup trop vaste pour le cadre de ce travail.

Sur la pression sanguine

L'action de l'insuline sur la pression sanguine est peu nette, cependant Klemperer et Strisower auraient noté une diminution de la tension artérielle chez les hypertoniques et les diabétiques après un traitement par l'insuline.

D'autre part, Grevenstuck, Laquer et Richensahm n'ont observé aucune variation de la courbe de pression sanguine chez le lapin insuliné.

Sur le cœur

L'insuline ne semble avoir aucune influence sur le rythme cardiaque ; ainsi l'ont démontré les travaux de Collazo et Handel. Ceux-ci injectant dans des cœurs de grenouilles isolés des solutions d'insuline à concentration de plus en plus forte, allant même jusqu'à injecter la

solution brute telle qu'elle est extraite du pancréas, n'ont pu, même en répétant leurs expériences, observer le moindre changement dans le mécanisme du cœur.

Sur la pupille

Collazo et Händel étudiant l'action de l'insuline sur des yeux de grenouilles, détachés de l'animal, ont pu déceler une vague contraction de la pupille, mais le phénomène se reproduisait d'une façon infidèle.

Sur la température du corps

On n'a pu encore déterminer si l'insuline agit directement sur le centre calorifique comme inhibiteur ou indirectement en diminuant le rythme des échanges vitaux, mais les expériences de quelques auteurs ont démontré qu'il se produit une chute de la température du corps après injection d'insuline, phénomène qui se manifeste quelque temps après l'injection, et se maintient durant quelques heures.

Les auteurs allemands Collazo et Händel ont enregistré un abaissement de la température centrale variant de 3 à 4 degrés centigrades chez les pigeons normaux comme chez les pigeons avitaminés ; cette chute de température peut aboutir même au collapsus chez ces derniers, comme ces expérimentateurs l'ont observé.

Sur le quotient respiratoire

D'après Koch et Lindhard, chez les individus normaux, la valeur du quotient respiratoire dépend encore 12 à 14 heures après le dernier repas, de la nature des aliments ingérés ; ainsi une alimentation très riche en

hydrates de carbone augmente le quotient respiratoire. L'activité des échanges gazeux s'accroit rapidement pendant le travail musculaire et une élévation progressive du quotient respiratoire se manifeste ; lorsque, pendant la période de travail, le quotient est bas, il se relève progressivement à la période de repos ; au contraire, il s'abaisse sensiblement pendant le travail lorsqu'il est élevé au moment du repos.

Chez les diabétiques, et d'après les observations de Hagedorn, dans certaines formes d'obésité, ce mécanisme de régulation est troublé.

Dans le cas de diabète expérimental, comme dans les formes graves de diabète humain, le quotient respiratoire est si peu élevé que la combustion des hydrates de carbone est à peu près nulle ou très faible.

Sous l'influence de l'insuline, le quotient respiratoire s'élève surtout dans le cas où il est bas au début. Chez les individus où il est élevé, la variation est peu importante. Au moment des crampes musculaires, les échanges gazeux sont très fortement accrus, de même les muscles en état de tonus ou de secousses myocloniques peuvent favoriser une accélération des échanges vitaux. Habituellement, le quotient respiratoire ne s'élève pas au-dessus de l'unité ; cependant Macleod et ses collaborateurs ont observé que chez les chiens normaux, après injection d'insuline, il se produisait une élévation considérable du quotient respiratoire qu'ils supposaient être due à une transformation des hydrates de carbone en graisses.

Nous verrons plus loin quel est le rôle de l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone et sur celui de l'azote, peut-être cette élévation du quotient respiratoire proviendrait-elle en partie d'une accélération des oxyda-

tions des hydrates de carbone dans les cellules organiques ou bien de la rupture de l'équilibre du quotient $\frac{-}{N}$ ou du métabolisme azoté.

L'influence de l'insuline sur le quotient respiratoire des diabétiques se traduit comme chez les individus normaux par une augmentation mais qui est relativement faible car les doses d'insuline injectée ont été peu élevées. Cette influence, selon l'avis de Galmuyden et de Biedl peut être expliquée par l'action principale de l'insuline sur le foie, laquelle accroît la formation du glycogène ou bien restreint l'hydratation du glycose. Cependant, cette conception n'a pu être confirmée par l'expérimentation car, si chez les chiens dépancréatés et maintenus en survie par injections d'insuline, on a constaté la formation d'une réserve de glycogène alors que le foie en était dépourvu, on a observé le phénomène contraire chez les chiens normaux, même en leur injectant des doses très fortes d'insuline, on n'a pu provoquer l'accroissement du glycogène, mais on a constaté au contraire une diminution et même la disparition du glycogène dans le foie (Ahlgren de Copenhague).

Sur la glycémie

Dans un temps très court après l'injection d'une quantité suffisante d'insuline, on voit s'abaisser le taux du sucre sanguin, aussi bien chez l'animal normal que chez le chien dépancréaté. La valeur de cette hypoglycémie provoquée est variable selon chaque animal et selon la quantité d'insuline injectée, si bien que pour une dose plus ou moins forte suivant les cas, on voit apparaître des accidents d'ordre convulsif très particuliers, désignés sous le nom de crampes.

Avant de parler du rôle de l'insuline sur la glycémie, nous allons décrire brièvement les accidents convulsifs tels qu'ils se présentent chez le lapin, animal très sensible à l'extrait pancréatique.

Description des crampes

L'animal en expérience, selon la description de Simonnet, présente après l'injection d'insuline une sorte d'abattement ; il demeure prostré, puis dans un temps variable sa respiration s'accèlère, devient superficielle ; c'est à ce moment que sous l'influence d'un bruit, d'un choc ou même d'un léger contact, les convulsions apparaissent brusquement intéressant d'abord les muscles des membres, puis ceux du tronc et du cou ; les yeux sont exorbités, les membres sont raidis, la tête est en flexion sur l'épaule, la respiration est suspendue .

Ces convulsions ont une durée variable soit qu'elles sont entrecoupées de courtes périodes d'accalmie, pendant lesquelles la reprise des mouvements respiratoires s'effectue, alors que l'animal demeure dans un état semi-comateux. D'autres fois la crise se continue sans rémission. Si l'on n'intervient pas, la mort survient soit par tétanisation des muscles respiratoires, soit en dehors des crises après une période de coma plus ou moins longue. Si l'animal est en liberté, ces crampes sont souvent précédées par des courses désordonnées, des mouvements de manège, des sauts en hauteur.

Ces accidents se produisent le plus souvent lorsque la glycémie est abaissée aux environs de 0,450 pour mille, mais ils peuvent se manifester aussi pour un taux plus élevé et inversement.

Traitement :

En relevant rapidement la glycémie par injection suffisante de glucose, les accidents convulsifs rétrocèdent facilement, et à la période comateuse voisine de la mort, on peut obtenir la guérison, mais les crampes réapparaissent dans l'intervalle ; le processus s'effectue donc en sens inverse.

Le glucose est, en ce cas, l'antidote de l'insuline et la quantité qui doit être injectée pour obtenir la disparition des troubles hypoglycémiques est en rapport avec la quantité d'insuline injectée auparavant, mais, souvent, il faut renouveler les doses de glucose, car l'influence hypoglycémiante de l'insuline peut se prolonger encore après la disparition du sucre injecté.

On peut également prévenir le phénomène des crampes en injectant du glucose avant ou en même temps qu'on pratique l'injection d'insuline (Chabanier, Eadie).

Sur la glycémie chez l'animal normal

D'après Collazo et Händel, l'action de l'insuline se traduit chez les chiens normaux par deux phases successives :

1°. — Une période d'hypoglycémie.

2°. — Une période d'hyperglycémie.

Ils remarquent que chez un chien pesant 5 kgs, la quantité de sucre dans le sang était de 0,094 pour cent avant injection de 15 unités d'insuline, puis de 0,064 pour cent quatre heures après l'injection et, enfin, de 0,125 pour cent vingt-quatre heures après.

A la suite d'une deuxième injection de 15 unités chez

le même animal, on note 4 heures après : 0,077 pour cent de glucose et vingt-quatre heures après 0,170.

Le double mécanisme d'hypo et d'hyperglycémie est bien net dans cette expérience.

D'autres auteurs, notamment Uber et Noorden, ont observé chez les diabétiques, après un traitement de longue durée par l'insuline, une hyperglycémie plus élevée qu'avant tout traitement.

Parallèlement au stade hyperglycémique, ils constatent l'absence de glysocurie. De cela, il découle que l'insuline provoquerait un double phénomène : une réaction hyperglycémique sans glysocurie simultanée, ce qui constitue un paradoxe scientifique.

Sur le glycogène

Dudley, Marrian et Staub ont trouvé une diminution de glycogène chez les animaux normaux après injection d'insuline, mais Collazo et Händel estiment que chez ces animaux, les expériences étaient pratiquées après l'apparition des crampes et que cette hypoglycogénie était causée, non pas par le traitement à l'insuline, mais par l'action convulsive des muscles qui, précisément, est un moyen de provoquer la diminution de la réserve de glycogène.

Pour vérifier cette hypothèse, Bickel et Collazo traitant par l'insuline à petites doses des pigeons normaux, ont trouvé dans le foie et les muscles de ces animaux, une augmentation de la quantité de glycogène, et ces auteurs ont conclu à une accumulation passagère de glycogène dûe à l'insuline, et se produisant aussi bien chez l'animal normal que chez le diabétique ; cela expliquerait

alors la phase d'hyperglycémie sans glycosurie concomitante.

Sur les corps cétoniques

D'autre part, les auteurs français Desgrez, Bierry et Rathery, dans leurs recherches sur les diabétiques, ont constaté, qu'après injection d'insuline, il se produisait une action hypoglycémiante très nette avec une diminution des corps cétoniques et de l'acidité cétogène, mais ils ont observé également que cette action est éphémère et que la réaction inverse se produit si l'injection d'insuline n'est pas renouvelée ; en effet, trois jours après une seule injection, ils trouvent, au contraire, une augmentation du glucose, des corps cétoniques et de l'acide cétogène. Cependant, à divers degrés d'acidose, ces auteurs ont remarqué une baisse constante de l'excrétion des corps cétoniques, sous l'influence de l'insuline ; ceci prouve donc, selon la pensée de ces expérimentateurs, la nécessité dans le traitement des diabétiques par l'insuline, de soumettre ces malades à l'action constante de ce médicament en l'employant à doses convenables.

De beaux succès thérapeutiques ont été obtenus en effet par les cliniciens dans les comas diabétiques et chez les malades présentant de l'acidose, grâce à l'action spécifique de l'insuline sur l'acide cétogène.

M. Labbé, Nepveux et Lambru ont signalé plusieurs cas de diabète grave où l'acidose a disparu en quelques jours sous l'action de l'insuline. Très rapidement l'extrait pancréatique écarte le péril de l'acidose et les menaces de coma, en ramenant près de la normale le métabolisme des acides gras.

En même temps, ils ont noté une amélioration considérable de l'état général. Ils admettent qu'il y a là une action nettement physiologique, en ce sens, que l'insuline agirait comme « tous les extraits glandulaires en apportant à l'organisme ce qui lui manque et ce qui lui est indispensable pour effectuer certains métabolismes », ceux des hydrates de carbone, des graisses et des protéines.

Sur les hydrates de carbone

Il est incontestable que chez les diabétiques où le métabolisme des hydrates de carbone est déréglé, l'insuline agit en favorisant la transformation de ces corps, qui peuvent ainsi être mieux utilisés par l'organisme. La même influence se manifeste chez l'individu normal, où l'insuline semble activer la combustion des hydrates de carbone et peut-être même terminer leur transformation ;

MM. Labbé, Nepveux et Lambru démontrent l'action de l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone, en rapportant quelques observations de malades diabétiques améliorés par le traitement insulinique et en étudiant leur capacité d'utilisation des hydrates de carbone sous l'influence du traitement. Ils ont remarqué que chaque fois que l'insuline a été administrée, la tolérance pour les aliments hydrocarbonés a été augmentée, mais dans des proportions variables suivant les cas, et que simultanément l'hyperglycémie et la glycosurie avaient diminué, et ils concluent à la possibilité d'augmenter l'abondance du régime des diabétiques et de permettre à ceux-ci des régimes qui leur étaient jusqu'alors interdits, afin de leur permettre de reconstituer leurs muscles, leur réserve de glycogène et de graisse, et de reprendre des forces.

Ahlgren qui a étudié in vitro l'action de l'insuline selon la méthode de Thürnberg par réduction du bleu de méthylène a démontré qu'il se trouvait dans les extraits des tissus organiques une enzyme qui achève la formation d'acides organiques et spécialement ceux qui dérivent des graisses et des hydrates de carbone. Quant au glucose il a remarqué qu'il était nécessaire d'ajouter une nouvelle quantité d'insuline pour obtenir sa dissolution.

Pour Kroch de Copenhague, l'hormone pancréatique hypoglycémiante n'est pas une enzyme et n'agit pas comme telle, mais il estime qu'il y a une sorte de relation entre la quantité d'insuline déversée par le pancréas et présente dans le sang et dans les tissus et la quantité d'hydrates de carbone dont elle peut provoquer la transformation. La glande pancréatique ne secrète donc pas de l'insuline d'une façon continue, mais seulement selon les besoins de l'organisme ; le rythme de cette régulation demeure d'ailleurs encore bien obscur, car l'insuline représente seulement un élément isolé quoique très important dans le métabolisme compliqué des hydrates de carbone.

Selon Dale, le rôle de l'insuline est très complexe et ne se borne pas à une simple augmentation de la combustion des hydrates de carbone, puisqu'il n'y a pas augmentation de la température du corps, et puisque l'élévation du quotient respiratoire n'est pas durable.

Kellaway et Hugues, dans des expériences sur des individus normaux, ont étudié l'action de l'insuline sur la glycémie, la production des calories et sur le quotient respiratoire.

De leurs observations, il résulte que la production de calories demeurait invariable dans leurs expériences, mais à mesure qu'une hypoglycémie se manifestait, il

se produisait une augmentation importante de l'excrétion de C O^2 tandis que la quantité d'oxygène absorbé restait la même. Il n'y avait pas de balance entre la quantité du sucre disparu dans le sang et celle du sucre oxydé. Pour eux, l'hypoglycémie se traduit en partie par une augmentation de la combustion du sucre dans les cellules organiques. Partant de cette hypothèse et des constatations ci-dessus rappelées, ces auteurs admettent qu'il se produit une transformation des hydrates de carbone en graisses sous l'influence de l'insuline.

ACTIONS COMPAREES DE L'INSULINE ET DE L'ADRENALINE

Sur la glycémie

Il a été démontré que l'action de l'insuline est antagoniste de celle de l'adrénaline sur certains échanges vitaux.

De même que l'on peut produire chez les animaux normaux l'hypoglycémie par injection d'insuline, de même on peut provoquer une hyperglycémie expérimentale par injection d'adrénaline ; de même ces deux phénomènes sont éphémères, ne persistant que 24 heures.

Alors que l'extrait pancréatique abaisse même le taux normal de la glycémie et diminue d'une façon aussi forte l'hyperglycémie, l'hormone surrénale agit en sens inverse et augmente le taux du sucre sanguin même lorsque le glucose y est en quantité inférieure à la normale. Dans ce cas, l'antagonisme entre ces deux substances, semble absolu dans le fait que l'adrénaline agit plus activement comme acidogène que comme hyperglycémiant et que

l'insuline est un meilleur antiacidogène qu'hypoglycémiant (Elias et collaborateurs, Gottschalk).

Les deux hormones : pancréatique et surrénale, agissent sur l'organisme par la voie nerveuse, soit par inhibition du sympathique, soit par excitation du parasympathique.

Sur les organes

En comparant l'action de l'adrénaline et de l'insuline sur divers organes, l'expérimentation montre entre ces deux substances un antagonisme nul sur les réactions pupillaires, de même que sur la température du corps si l'insuline agit comme hypothermique, l'adrénaline a, au contraire, une action différente sur les divers animaux.

Sur la formation de l'œuf

Des expériences fort intéressantes ont été pratiquées par Riddler, sur des pigeons. Cet expérimentateur a constaté que la formation de l'œuf s'accompagne toujours d'une augmentation appréciable du volume des glandes surrénales, en même temps que se produit une élévation du taux du glucose dans le sang. Par injection d'insuline, il a réussi dans 90 % des cas à supprimer la formation de l'œuf. Simultanément, il a observé chez ces animaux des manifestations d'ordre toxique se produisant d'une façon extrêmement violente et, le plus souvent, en liaison avec une ataxie particulière à cette intoxication.

Stewart et Rogoff ont injecté de l'insuline à des lapins décapsulés ; la réaction est identique à celle des animaux normaux.

Sur la pression artérielle

L'insuline n'a, ici, aucune action nette, bien que certains auteurs, comme nous l'avons mentionné au début de ce travail, aient noté une diminution de la pression sanguine chez les hypertendus et les diabétiques, après injection d'insuline.

L'adrénaline, au contraire, augmente très nettement la pression artérielle.

Sur la diurèse

L'adrénaline agit sur la diurèse d'une façon inconstante, les résultats qui ont été obtenus dépendaient surtout des doses, des méthodes employées, et varient avec la sorte d'animal soumis à l'expérience.

ACTIONS COMPARÉES DE L'HYPOPHYSE ET DE L'INSULINE

A) *Sur la Diurèse :* Ainsi que nous le verrons dans l'un des paragraphes qui vont suivre, il a été démontré que l'insuline diminue la quantité de Nacl excrétée sans variation de la quantité d'eau éliminée. L'extrait d'hypophyse agit en sens inverse et augmente le nombre de molécules de Nacl dans l'urine de l'animal en expérience et en diminuant la quantité d'eau rejetée.

B. *Sur la Glycémie :* Il y a également une action antagoniste entre l'extrait d'hypophyse et l'hormone pancréatique sur la glycémie.

L'extrait de lobe postérieur d'hypophyse possède sur hypoglycémie provoquée par l'insuline une action net-

tement empêchante (Burn, Collazo et Gohse). L'effet antagoniste se manifeste quand on injecte de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse à l'animal en état de crampes.

ACTION DE L'INSULINE SUR L'HYPERGLYCEMIE CAFEINIQUE

Dans une note présentée à l'Académie des Sciences, MM. Henri Labbé et Théodoresco rappellent le pouvoir hyperglycémiant de la caféine tel que Richter l'observa en 1898. La plupart des auteurs admettent avec Bang que cette hyperglycémie caféinique serait dûe à un mécanisme semblable à celui de l'hyperglycémie asphyxique. MM. Henri Labbé et Théodoresco pratiquèrent une série d'expériences sur le lapin et sur le chien en vue d'étudier l'action de l'insuline sur l'hyperglycémie caféïnique. Ils ont constaté chez le chien : 1° que la caféine injectée sous la peau à doses variant entre 0,15 cg. et 0,25 cg, par kilogramme d'animal élève la glycémie de 40 à 60 %) ; et 2° que si on injecte en même temps de la caféine et de l'insuline (une unité physiologique pour 2 kgs d'animal), on obtent une baisse de la glycémie. Donc, le pouvoir hypoglycémiant de l'insuline se manifeste en masquant complètement l'action hyperglycémiante de l'insuline.

D'autre part, ces auteurs ont observé que le sang veineux des animaux caféïnés était rutilant et très fluide contrairement à l'aspect noirâtre et épais que présente le sang dans les états asphyxiques.

Cependant, le sang des animaux qui avaient reçu en même temps de la caféïne et de l'insuline était noirâtre et poisseux.

ACTION DE L'INSULINE SUR LA DIURESE

Quelquefois, on a pu remarquer la présence d'œdèmes chez les diabétiques traités par l'insuline, tout en constatant que ces œdèmes ne dépendent pas de lésions cardiaques ni rénales.

Collazo et Händel ont recherché expérimentalement chez le chien normal l'explication des œdèmes et ils ont constaté dans le sang une diminution de la quantité d'eau et une augmentation de la teneur en Na Cl après traitement par l'insuline.

D'autre part, en étudiant la diurèse chez le chien normal insuliné, ils ont observé que dans les premiers jours consécutifs à l'injection d'insuline, il y avait un abaissement sensible du poids spécifique de l'urine et, par suite, de l'élimination de Na Cl sans variation appréciable de la quantité d'eau excrétée.

Dans une deuxième période, la réaction inverse se produit : le Na Cl est éliminé en plus grande quantité sans qu'il y ait un changement net du volume de l'eau. Cette phase de concentration des sels dans la diurèse pourrait être attribuée, selon ces auteurs, à l'action antagoniste de la secrétion hypophysaire, réagissant, quand l'action de l'insuline ne se manifeste plus, en augmentant l'excrétion des sels organiques et peut-être en diminuant l'élimination d'eau, comme nous l'avons mentionné dans un paragraphe précédent.

Sur le quotient : $\frac{C}{N}$ (urinaire) :

D'après certains auteurs (1), l'action de l'insuline sur

(1) Bickel, Kaufmann et Cosla, de Bucarest.

le quotient $\frac{C}{N}$ ne peut être produite que sous l'influence des ions K et Ca en présence dans l'organisme. Des expériences de cet auteur, il résulte qu'avec un régime normal composé de graisse, d'albuminoïdes, de riz et d'un mélange de sels contenant du calcium et du potassium, l'insuline abaisse nettement le quotient $\frac{C}{N}$, mais, en supprimant ces sels ,l'action de l'insuline ne se produit pas et n'apparaît à nouveau qu'après addition de ces sels au régime normal.

Aussi l'influence de l'insuline ne pourrait se manifester qu'en présence d'une certaine quantité d'un mélange bien défini de sels en réserve dans l'organisme, action qui pourrait se produire sur la surface limitante des cellules organiques, siège des échanges vitaux ; dans le cas d'avitaminose, comme dans le cas où il y a perturbation dans le métabolisme des hydrates de carbone, chez les diabétiques par exemple, le ralentissement des échanges vitaux serait dû, en partie, selon l'opinion de W. Arnoldi, à la difficulté de pénétration du glucose en quantité suffisante dans les cellules de l'organisme.

D'autre part, Bickel a fait remarquer que dans l'avitaminose le trouble des échanges vitaux doit provenir du fait que les hydrates de carbone sont imparfaitement oxydés et qu'il en résulte une augmentation de l'élimination dans l'urine de la quantité de ce carbone non oxydé qui aurait dû être dégagé par les poumons sous forme de CO^2, de sorte que le quotient $\frac{C}{N}$ est augmenté sous l'influence de l'insuline, d'après les expériences de Bickel, Kauffmann et Cosla sur les chiens avitaminés, le quotient $\frac{C}{N}$ augmenté pathologiquement et ramené à la normale, la carbonurie diminue fortement alors que l'élimination d'azote urinaire demeure inchangée.

Des résultats semblables ont été observés par Bickel, Kraus et W. Arnoldi chez plusieurs malades.

Action de l'insuline chez l'homme normal

Les expériences faites sur l'homme normal sont malheureusement peu nombreuses ; Kellaway et Hughes ont étudié chez l'homme sain l'influence de l'insuline sur la glycémie, sur le quotient respiratoire et sur la production de calories. Il ressort de leur expérimentation que la production des calories ne varie pas après traitement par l'insuline, mais l'hypoglycémie se manifeste d'une manière constante, et simultanément il se produit une augmentation considérable de l'élimination d'acide carbonique par les poumons alors que la quantité d'oxygène inspiré reste la même.

La comparaison entre la quantité du sucre combiné et la quantité de glucose disparu dans le sang ne faisait apparaître aucune identité, cette hypoglycémie serait peut-être dûe, en partie, à un accroissement de la combustion du sucre. De ce fait, ces auteurs ont admis l'hypothèse d'une transformation des hydrates de carbone en d'autres substances, notamment en graisses.

Sur les variations de poids

La majorité des auteurs est d'accord pour attribuer à l'insuline une action favorisant l'engraissement, non seulement chez les diabétiques, mais surtout chez les individus non diabétiques et notamment chez le nourrisson athrepsique, en améliorant l'utilisation des hydrates de carbone dans l'organisme et en accélérant les échanges d'eau (Travaux de Nobécourt et Lévy, Lesné et Dreyfus-Sée, Boisserie-Lacroix).

Pour Falta, comme pour Feissly de Lausanne, l'insuline est un agent d'engraissement très actif, chez des malades non diabétiques traités par l'insuline et soumis à un régime alimentaire normal, il a observé une forte recrudescence de l'appétit en même temps qu'une élévation de la courbe du poids (1 kilogramme et demi par semaine environ) ; puis il a remarqué que la courbe du poids s'abaissait quand on avait cessé les injections d'insuline. Pour cet auteur il ne s'agit pas d'une accumulation apte à produire des œdèmes comme on l'a observé chez des diabétiques traités par l'insuline, car il n'a jamais constaté d'œdème chez les malades faisant l'objet de ses observations, mais, au contraire, une accumulation de graisse sur le ventre et aux cuisses. Falta en conclut que l'insuline crée une sorte de boulimie et qu'il serait possible de provoquer ainsi une adiposité extrêmement importante.

R. Bauer et W. Nyiri pensent de même que l'insuline est un agent d'engraissement chez les individus non diabétiques, dépassant en activité, tous les modes de suralimentation.

D'après E. Vogt, l'insuline est un moyen thérapeutique précieux pour freiner l'abaissement pondéral physiologique chez le nouveau-né, et pour relever la courbe de poids. De plus, il y aurait là peut-être, une indication en faveur de l'action polyvalente de l'insuline, sur le métabolisme des hydrates de carbone, les divers échanges vitaux et le métabolisme de l'eau.

Sur l'hydrophilie

Dans un exposé très intéressant sur les troubles digestifs par intoxication alimentaire aigue chez les nourrissons, Richard Priesel et Wagner retracent les symp-

tômes morbides dûs à la déshydratation. C'est surtout contre ce syndrôme deshydratation que la thérapeutique doit être dirigée ,et pour cela, il faut provoquer dans l'organisme une rétention d'eau. Priesel et Wagner ont recours dans ce cas, à l'insuline, moyen thérapeutique, propre à effectuer comme on l'a observé chez les malades atteints de diabète grave, une puissante rétention d'eau en quelques jours et à provoquer même un œdème perceptible à la vue et au toucher. D'autre part, il y a quelques traits communs entre les symptômes de l'intoxication alimentaire grâve et ceux du coma diabétique. L'idée directrice de cette thérapeutique repose sur la double action de l'insuline : hypoglycémie et freinage de la diurèse. Les résultats cliniques obtenus ont été particulièrement satisfaisants, les injections d'insuline pratiquées simultanément avec du sérum physiologique par voie intraveineuse ont provoqué, suivant les observations de Priesel et Wagner, une rétention presque totale du liquide mis à la disposition de l'organisme. Ces auteurs sont d'ailleurs d'accord avec Ahlgren pour admettre que les diverses actions de l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone, sur l'élimination des corps cétoniques et sur l'hydrophilie vont de pair. D'ailleurs, en considérant une longue courbe du poids chez un diabétique grave, traité par l'insuline, on note immédiatement l'instabilité de la rétention d'eau, si bien que l'interruption du traitement insulinique peut provoquer en 24 heures une chute de poids de 1 à 2 kilogs.

J. Saint-Lorent, de Prague, s'élève contre l'opinion que la rétention simple de l'eau est la cause de l'augmentation du poids du corps. Il cite deux cas, où la courbe de rétention d'eau et celle du poids n'étaient pas toujours parallèles. Au contraire il a remarqué qu'il y

y toujours parallélisme entre le bilan de l'eau et ceux de l'azote et du Na Cl.

MM. Labbé, Nepveux et Lambru, ont noté une rapide augmentation du poids chez les diabétiques qu'ils ont traité par l'insuline, mais ils pensent qu'une élévation de la courbe du poids aussi considérable et aussi rapide que celle qu'ils ont observé chez leurs malades, ne peut être mise entièrement sur le compte d'une fixation d'azote et d'une reconstitution d'albumine ; ils admettent qu'une partie de l'augmentation de poids est due à une fixation d'eau et à l'hydratation des tissus. Ils ont d'ailleurs souvent constaté chez ces malades la présence d'œdèmes. De même la chute de poids qui succède à l'interruption du traitement insulinique serait selon ces auteurs en faveur d'une hydratation car les tissus ne se détruisent pas aussi rapidement et ils n'ont pas observé après interruption des injections d'insuline, « les excrétions exagérées d'azote urinaire qui signifieraient une exagération de la protéolyse ».

Dans une récente communication à l'Académie des Sciences (1) M. Labbé, Nepveux, Floride et Herniaux démontrent l'action de l'insuline sur le métabolisme azoté chez les diabétiques.

Ils concluent à un rétablissement normal du métabolisme de l'azote troublé chez ces malades en même temps qu'à une élévation du rapport azotémique sous l'influence du traitement insuliné. Cependant ils observent que le métabolisme azoté ne peut être normalement rétabli qu'avec un traitement plus prolongé que pour faire cesser l'acidose.

---

(1) 14 Mai, 1928, C. R. A. S.

CHAPITRE III

Action de l'Insuline sur le Métabolisme Azoté

Quelques travaux ont été faits déjà au sujet de l'influence de l'insuline sur l'excrétion de l'azote organique chez les chiens normaux.

MM. Henri Labbé et Theodoresco, en France, ont été les premiers à rechercher le sens dans lequel agit l'insuline dans le métabolisme de l'azote.

Leurs expériences ont porté sur trois chiens normaux soumis à un régime fixe, composé de viande grasse et de pain. Après injection massive d'insuline, soit environ 5 unités cliniques par kilogramme d'animal, ces auteurs ont constaté durant six mois d'expérimentation une augmentation très nette de l'élimination urinaire d'azote consécutivement à l'injection d'insuline et persistant encore plusieurs jours après. Le métabolisme azoté serait donc accéléré par l'apport d'une quantité d'insuline supplémentaire à celle mise, naturellement, en circulation par le pancréas dans l'organisme. L'équilibre azoté est rompu et l'animal brûle d'avantage ses tissus ; il consomme ses réserves azotées et cet état persiste tant qu'il reçoit des injections d'insuline. En même temps, le poids s'abaisse (Communication à l'Académie des Sciences du 11 Mai 1925).

Les auteurs allemands Collazo et Händel ont trouvé des résultats dans le même sens ; ils ont constaté chez le chien normal une augmentation de l'azote urinaire dans les 24 heures qui suivent une injection un peu forte d'insuline, causant une accélération dans le processus d'oxydation de la cellule animale.

En présence de constatations que nous avons exposées plus haut ,concernant le métabolisme de l'azote et considérant le paradoxe qui existe entre les observations de la clinique et les résultats des expériences de laboratoire pratiqués sur le chien normal, M. Henri Labbé a pensé qu'il serait utile de continuer ses expériences sur de nouveaux chiens, en modifiant, toutefois, les conditions dans lesquelles elles avaient été précédemment pratiquées. C'est alors que, sur ses conseils, et sous sa direction, nous avons procédé aux expérimentations dont nous allons parler ci-après :

But des expériences

Nous avons pratiqué deux séries d'expériences sur deux lots de chiens normaux en vue d'étudier à la fois les variations du métabolisme azoté et les variations de la courbe de poids chez des animaux traités par l'insuline et soumis à des régimes différents et bien déterminés en qualité et quantité.

Pour chacune des deux séries d'expériences, nous avons utilisé un chien témoin placé exactement dans les mêmes conditions que les chiens en expérience, afin de nous permettre, par comparaison, d'apprécier nos résultats.

Observations générales

Régimes : Pendant toute la durée des expériences, les chiens étaient soumis à des régimes identiques composés de viande de bœuf cuite et de pain cuit, avec de l'eau à discrétion. Ces régimes ne variaient d'un animal à l'autre que par la quantité de viande et de pain de la ration qui était calculée en fonction du poids de l'animal.

Techniques : Le dosage de l'azote des matières protéiques contenues dans la viande cuite et dans le pain, pratiqué, suivant le procédé de Kjeldahl, sur divers échantillons prélevés à différentes périodes sur les aliments tels qu'ils étaient donnés aux animaux, nous a donné les résultats suivants :

Azote de la viande=2 gr. 78 % soit (2,78 × 6,25 = 17 % de protéïnes.

Azote de pain=1 gr. 56 % soit (1,56 × 6,25) = 9,81 % de protéïnes.

C'est avec ces chiffres que nous calculerons la quantité d'azote alimentaire donnée dans chaque régime à chacun des chiens.

Azote total. — L'élimination d'azote total urinaire a été évalué par dosage de l'azote total de l'urine selon la méthode classique de Kjeldahl pratiquée quotidiennement sur les urines fraîches de 24 heures. L'ammoniaque provenant de l'hydrolyse a été distillé dans l'appareil d'Aubin, recueilli dans une liqueur acide décinormale et titré ensuite, par une liqueur de soude décinormale en présence d'un réactif convenable, en présence de sels ammoniacaux : le méthyl-orange.

Injections d'insuline

Les injections étaient sous cutanées pratiquées tous les trois jours à doses suffisantes, dans le tissu cellulaire des flancs des animaux. Nous avons employé pour nos expériences, une insuline française, « l'Endopancrine », produit d'une manipulation facile, et nous tenons à remercier ici M. Deslandre, le préparateur de ce produit, qui a bien voulu mettre à notre disposition toutes quantités d'extrait insulinique nécessaire à notre expérimentation.

D'une façon générale les injections d'Endopancrine faites à doses croissantes ont été bien tolérées et nous n'avons eu à déplorer aucun accident d'ordre septique ni toxique, pendant toute la durée de nos expériences, c'est-à-dire huit mois, de Juillet 1926 à fin Janvier 1927.

Les quantités moyennes calculées en unités cliniques qui ont été injectées ont été sensiblement les mêmes au kilogramme de poids vif d'animal, soit environ 3,3 unités cliniques par kilogramme tous les trois jours (Voir détail aux séries d'expériences).

Première série d'Expériences

Nous avons choisi pour l'expérimentation dont nous allons parler trois chiens normaux, que nous avons désignés par les A, B. et C. Ces animaux ont été soumis pendant quelque temps à un régime alimentaire propre à les maintenir en équilibre de poids et en équilibre azoté.

Les conditions d'équilibre étant réalisées, nous avons pratiqué sur les chiens A et C (le chien B étant considéré comme témoin) une injection d'insuline tous les trois jours.

Organisation des expériences

Le chien A pesant 7 kg. 300 a reçu 760 unités cliniques d'insuline en 3 mois, soit 32 unités 87 par kilogramme vif d'animal et par mois.

Le chien C, pesant 5 gk. 100, a reçu 760 unités cliniques d'insuline en 4 mois et demi, soit 33 uintés par kilogramme et par mois.

Nous avons étudié alors les variations pondérales de l'élimination azotée (1) chez deux chiens traités par l'insuline et un chien témoin, sous l'influence de régimes variables :

1° avec un régime d'équilibre ;
2° avec un régime riche ;
3° avec un régime d'hypoalimentation ;
4° avec régime progressivement riche ;
5° avec régime libre.

I. *Régime d'équilibre*

Les trois chiens A, B, C, en équilibre de poids et en équilibre azoté sont maintenus au même régime.

A reçoit 15 unités cliniques d'insuline tous les 3 jours.
C reçoit 15 unités cliniques d'insuline tous les 3 jours.
Au bout de 24 jours d'expérience, du 6 Juillet au 30

(1) Malheureusement nous n'avons pu effectuer les dosages de l'Azote des fèces, par manque de temps ; ces opérations nécessitant des manipulations assez longues qu'il nous était difficile de pratiquer au laboratoire simultanément avec les dosages d'Azote urinaire. Nous le regrettons vivement car nous aurions pu donner ainsi des résultats encore plus précis dans l'évaluation de la totalité d'azote éliminée, mais nous avons essayé de combler en partie cette lacune en admettant que la quantité d'Azote excrétée dans les fèces est sensiblement égale à 15 % du poids de l'azote de la ration alimentaire.

Juillet, nous avons pu constater un excédent de poids de l'azote total dans l'urine de A et de C sur celui de l'azote alimentaire, alors qu'il y a au contraire une diminution du poids d'azote urinaire sur celui de l'azote alimentaire.

La fixation d'azote est :

			En tenant compte de l'azote des fèces
Pour le chien	A :	— 18 % d'Az.	— 33 %
—	C :	— 3 % d'Az.	— 17 %
—	B :	+ 3 % d'Az.	— 11 %

En même temps nous pouvons noter une légère augmentation de poids chez le chien témoin B, égale à 4,1 %, lors que A et C se sont sensiblement maintenus en équilibre pondéral.

(Voir tableau I page 45)

II. *Avec régime alimentaire riche*

Pendant une nouvelle période, du 30 Juillet au 31 août, nous avons donné aux chiens A et C un régime alimentaire riche, afin d'augmenter la quantité d'azote de leur ration, et en même temps nous avons porté les doses d'insuline à 40 unités cliniques par injection pour le chien A et 30 unités pour le chien C.

Le chien B n'a pas reçu d'augmentation de ration. Les résultats observés à la fin de cette expérimentation sont dans le même sens que ceux constatés dans la période précédente. Malgré un apport augmenté de l'azote alimentaire la fixation d'azote est moins importante pour les chiens insulinés que pour le témoin dont le régime n'a pas varié :

			Avec azote des fèces
Pour le chien	A :	+ 20,24 % d'az.	— 14 %
—	C :	+ 3,3 % d'az.	— 12 %
—	B :	— 22,71 % d'az.	+ 8 %

TABLEAU I

Régime d'équilibre et Insuline. — Du 6 Juillet au 30 Juillet 1926

	N. alimentaire	N. urinaire	Excrétion totale de N. avec fèces	Différence en grammes	Rétention ou perte de N.%	Poids du Chien 6 juillet	Poids du Chien 30 juillet	Variation du poids %
Chien A (Insul.) 100 gr. viande + 80 gr. Pain	4,03	4,76	5,36	— 1,33	— 33 %	7,500	7,500	± 0, %
Chien B (témoin) 180 gr. v. + 100 gr. Pain	6,56	6,35	7,31	— 0,75	— 11 %	12,000	12,500	+ 4,1 %
Chien C (Insul.) 75 gr. v. + 50 gr. Pain	2,86	2,94	3,36	— 0,50	— 17 %	5,100	5,200	+ 1,8 %

TABLEAU II

Régime riche et Insuline. Régime inchangé pour le témoin. — Du 30 Juillet au 31 Août

	N. alimentaire	N. urinaire	Excrétion totale de N. avec fèces	Différence en grammes	Rétention ou perte de N.%	Poids du Chien 6 juillet	Poids du Chien 31 août	Variation du poids %
Chien A (Insul.) 150 v. + 100 Pain + 20 graisse	5,73	4,57	6,58	— 0,85	— 14 %	7,500	7,750	+ 3,3 %
Chien B (témoin) Même régime que précédem.	6,56	5,07	6,03	+ 0,53	+ 8 %	12,000	12,670	+ 5,5 %
Chien C (Insul.) 100 gr. v. + 50 Pain + 15 grais.	3,56	3,46	3,99	— 0,43	— 12 %	5,100	5,650	+ 10 % (Hydrophilie)

Durant cette période la courbe du poids s'est élevée pour les trois chiens.

(voir tableau II page 45)

III. *Avec régime d'hypoalimentation*

Il nous a semblé intéressant de rechercher la rétention ou déperdition d'azote et la résistance à l'amaigrissement du chien normal sous l'influence de l'insuline, et recevant une alimentation insuffisante pour se maintenir en équilibre pondéral et azoté. Nous avons voulu de cette manière nous rapprocher des conditions de certains cas pathologiques entraînant une dénutrition importante.

En soumettant nos animaux en expérience à une alimentation nettement déficiente, rigoureusement déterminée, le poids de la ration étant calculé en fonction du poids de l'animal, nous avons pu atteindre la limite de l'amaigrissement chez ces chiens.

Concurremment nous avons un peu abaissé les doses d'insuline qui ont été ramenées à 30 unités cliniques pour le chien A, et à 20 unités pour le chien C.

Après maintien de ce régime pendant un mois du 31 août au 30 septembre nous avons noté les résultats suivants :

Pour les trois chiens l'élimination d'azote urinaire avait dépassé considérablement l'apport d'azote dans l'organisme par l'alimentation, mais cet excédent était de beaucoup moins important pour le chien témoin que pour les deux chiens insulinés, comme en témoignent les chiffres suivants :

Pertes d'azote :	Avec N. des fèces
Pour le chien A=117,4 %	— 132 %
Pour le chien C=147,7 %	— 161 %
Pour le chien B= 22 %	— 42 %

De même la courbe des poids est abaissée chez les trois animaux dans le même sens.

Pertes de poids :

Chien A = 23 %
Chien C = 19,6 %
Chien B = 15 %

(voir tableau III 48)

IV. *Avec augmentation progressive de ration*

Progressivement nous avons voulu ramener les trois chiens au régime d'équilibre, dans cette partie de l'expérience tout en continuant les injections d'insuline aux mêmes doses que précédemment, c'est-à-dire 30 unités pour le chien A, tous les trois jours, et 20 unités pour le chien C.

Nous avons du diviser cette phase de nos expériences en deux périodes de six jours chacune à cause de la mort d'un des animaux (chien A) au bout des six premiers jours. En effet, à la suite d'une injection d'insuline de 30 unités cliniques, le soir, le chien A a présenté de la stupeur, de l'abattement, s'est blotti dans le coin de sa cage, et le lendemain il a été trouvé mort, ayant succombé probablement à une crise d'hypoglycémie.

A cause de cet incident, nous avons interrompu pendant quelques jours les injections d'insuline au chien C, mais elles furent bientôt reprises.

TABLEAU III

Régime d'hypoalimentation et Insuline. — Du 31 Août au 30 Septembre

	N. alimentaire	N. urinaire	Excrétion totale de N. avec fèces	Différence en grammes	Rétention ou perte de N. %	Poids du Chien 6 juillet	30 septembre	Variation du poids %
Chien A (Insul.) 20 v. + 20 P.	0,86	1,87	2,00	— 1,14	— 132 %	7,500	— 5,750	— 23 %
Chien B (témoin) 30 v. + 40 P.	1,45	1,86	2,07	— 0,62	— 42 %	12,000	— 10,100	— 15 %
Chien C 15 v. + 15 P.	0,65	1,61	1,70	— 1,05	— 161 %	5.100	4,100	— 19,6 %

TABLEAU IV

Augmentation progressive de ration et Insuline. — Du 30 Septembre au 6 Octobre

	N. alimentaire	N. urinaire	Excrétion totale de N. avec fèces	Différence en grammes	Rétention ou perte de N. %	Poids du Chien 6 juillet	6 octobre	Variation du poids %
Chien A (Insul.) 25 v. + 25 P.	1,08	2,89	3,05	— 1,97	— 182 %	7,500	— 5,700	— 24 %
Chien B (témoin) 38 v. + 50 P.	1,83	2,37	2,64	— 0,81	— 44 %	12,000	— 9,850	— 17,9 %
Chien C (Insul.) 20 v. + 20 P.	0,86	2,13	2,25	— 1,39	— 161,6 %	5,100	— 4,050	— 20 %

Dans la première de ces deux périodes, l'excédent d'azote urinaire sur l'azote alimentaire s'est encore accru et égale :

		Avec N. des fèces
Pour le chien A =	— 167,6 %	— 182 %
Pour le chien C =	— 147,6 %	— 161,6 %
Pour le chien B =	— 29,5 %	— 44 %

La chute du poids continue de même, toujours moins importante pour le chien témoin que pour les deux autres.

Perte de poids : Chien A = 24 % Mort
Chien C = 17,9 %
Chien B = 20 %

Dans la deuxième période nous cessons les injections d'insuline tout en continuant d'augmenter progressivement la ration des deux chiens.

La déperdition d'azote commence alors à diminuer chez le chien témoin, alors qu'elle est encore légèrement accrue chez le chien insuliné comme si celui-ci ne pouvait plus réagir contre l'accélération du rythme de son élimination d'azote urinaire, accélération que nous avons pu déjà constater depuis le début de ces expériences.

			Avec N. des fèces
Perte d'azote :	Chien C =	152 %	— 167 %
	Chien B +	22 %	— 37 %

Il est utile de remarquer que dans cette période, le chien témoin commence à réduire son élimination d'azote contrairement au chien C chez lequel la déperdition d'azote s'est accentuée.

Le poids continue également à baisser considérablement pour le chien traité précédemment par l'insuline.

Perte de poids :

Chien C = 27 %
Chien B = 19 %

(voir tableau IV pag 48)

V. *Régime riche*

Nous recommençons ensuite à injecter de l'insuline au chien C, en augmentant progressivement les doses que nous portons de 20 unités à 30 unités cliniques. En même temps nous donnons aux deux animaux une ration alimentaire très copieuse afin d'étudier leur capacité respective d'engraissement et de fixation ou d'élimination d'azote. Ici encore nous observons une déperdition d'azote chez le chien insuliné, alors qu'il y a fixation d'azote chez le chien témoin, comme le prouvent les chiffres suivants :

Perte ou retention d'azote :

		Avec N. des fèces
Chien C =	— 6,4 %	— 21 %
Chien B =	+ 24 %	+ 9,4 %

Il y a encore déficit chez le chien soumis au traitement insulinique ; de même la courbe de poids se relève plus rapidement chez le chien témoin que chez le chien C.

Variation de poids :

Chien C = — 15 %
Chien B = — 2 %
Ceci dans une période de 16 jours

(voir tableau 5, page 48)

TABLEAU IV *bis*

Augmentation progressive de régime sans Insuline. — Du 6 Octobre au 12 Octobre

	N. alimentaire	N. urinaire	Excrétion totale de N. avec fèces	Différence en grammes	Rétention ou perte de N. °/₀	Poids du Chien 6 juillet — 12 octobre	Variation du poids °/₀
Chien A mort							
Chien B (témoin) 45 v. + 60 P.	2,18	2,67	2,99	— 0,81	— 37 %	12,000 — 9,700	— 19 %
Chien C 25 v. + 25 P.	1,08	2,73	2,89	— 1,81	— 167 %	5,100 — 3,700	— 27 %

TABLEAU V

Régime d'alimentation riche et Insuline. — Du 12 Octobre au 8 Novembre

	N. alimentaire	N. urinaire	Excrétion totale de N. avec fèces	Différence en grammes	Rétention ou perte de N. °/₀	Poids du Chien 6 juillet — 8 novembre	Variation du poids °/₀
Chien B témoin) 180 gr. v. + 240 P.	8,74	6,60	7,91	+ 0,83	+ 9,4 %	12,000 — 11,750	— 2 %
Chien C (Insul.) 100 v. + 100 P.	4,34	4,62	5,27	— 0,93	— 21 %	5,100 — 4,300	— 15 %

VI. *Régime libre*

Pour continuer notre étude sur l'influence de l'insuline dans l'engraissement nous avons donné aux animaux pain et viande (rognures) cuite *ad libitum* avec de l'eau à discrétion comme précédemment, afin de les rapprocher autant que possible dans les conditions des observations cliniques précédemment rapportées. Le malade que l'on veut réengraisser reçoit un régime plus que suffisant pour qu'il soit à même de l'augmenter s'il le désire.

En ce qui concerne le métabolisme azoté les résultats sont encore dans le même sens que ceux des périodes précédentes et se résument par une quantité d'azote urinaire sensiblement égale pour les deux chiens alors que le poids du chien témoin est environ trois fois plus élevé que celui du chien C au 24 novembre.

Azote urinaire :

Chien C = 5,32
Chien B = 5,78

Pendant cette période le chien C recevait encore tous les trois jours une dose d'insuline de 30 unités cliniques que nous avons portée ensuite à 40 unités. Puis nous avons cessé le traitement insulinique au 24 novembre 1926. A ce moment le poids des chiens était :

Chien C = 4 kg. 800 = — 6 %
Chien B =13 kg. = + 8 %

Le chien insuliné avait donc perdu 6 % de son poids initial, alors que le témoin avait augmenté le sien de 8 %.

(Voir tableaux VI et VII, page 53)

TABLEAU VI

Régime libre et Insuline. — Du 8 Novembre au 24 Novembre

	N. alimentaire	N. urinaire	Poids du Chien 6 juillet — 24 novembre	Variation du poids %
Chien B (témoin)	x	5,78	12,000 — 13,000	+ 8 %
Chien C (Insul.)	x	5,32	5,100 — 4,800	— 6 %

TABLEAU VII

Régime libre sans Insuline. — Du 24 Novembre au 8 Janvier 1928

	Poids du Chien 6 juillet — 12 octobre	
Chien B témoin)	12,000 — 14,400	+ 20 %
Chien C	5,100 — 5,500	+ 8 %

Enfin pour terminer cette première série d'expériences, après avoir interrompu au chien C les injections d'insuline, nous avons gardé pendant six semaines environ les deux animaux en observation, en les laissant au régime libre.

Du 24 Novembre au 8 Janvier le poids du chien C avait atteint 5 kg 500, soit + 8 % que son poids initial. Quant au chien B, témoin, il avait réalisé une augmentation de 20 % sur son poids initial ; il pesait au 8 Janvier 1927 ; 14 kg 400.

DEUXIEME SERIE D'EXPERIENCES

Les expériences dont nous parlons ci-après ont été pratiquées dans le but de contrôler sur deux animaux neufs, les observations que nous avons faites précédemment sur l'influence de l'insuline sur le métabolisme azoté et sur son rôle dans l'engraissement. Nous avons voulu, comme dans la première série d'expériences, comparer l'élimination par les urines de l'azote et la capacité d'engraissement chez un chien soumis à l'insuline et chez un chien témoin.

Organisation des expériences

Deux nouveaux chiens ont été mis à notre disposition pour cette nouvelle expérimentation, le chien D pesant 6 kg. 800 a été choisi comme témoin ; le chien E pesant 5 kg. 500 recevait tous les trois jours une injection d'insuline à la dose de 10 unités au début et de 40 unités cliniques au bout de quelque temps, soit au total 33 unités cliniques par kilo et par mois.

Nous avons à considérer dans le cours de cette série d'expériences trois phases correspondant à des régimes différents, savoir :

1° Alimentation riche et insuline ;
2° Alimentation ad libitum et insuline ;
3° Alimentation ad libitum sans insuline.

DETAIL DES EXPERIENCES

1°. *Avec alimentation riche*

Les deux chiens D et E étant mis en équilibre de poids et en équilibre azoté, au bout de quelques jours d'un régime approprié, nous augmentons fortement la ration des deux chiens. Cette ration composée de viande et de pain cuits à la même valeur en azote que les rations des chiens A, B, C, et elle a été calculée en fonction du poids des deux animaux.

Le chien E a reçu des doses croissantes d'insuline, par injections sous cutanées de 10, puis 20, puis 30 et enfin 40 unités cliniques d'Endopancrine. Au bout d'une période de six semaines, nous observons que les deux chiens ont retenu une certaine quantité d'azote qui est évaluée à 24 % pour le témoin et seulement 15 % pour le chien insuliné ; d'autre part, le poids de l'azote urinaire est plus élevé pour le chien E que pour le chien D.

Azote urinaire :

Chien E = 5,54
Chien D = 5,42

La perte d'azote est donc toujours plus élevée sous l'influence de l'insuline.

Pourtant, malgré cette élimination considérable d'azote, le poids des deux chiens s'est élevé de 19 % pour le chien témoin et de 21,8 % pour le chien E, bien que la fixation d'azote qu'il ait réalisée soit inférieure à celle du témoin.

Cette augmentation de poids en discordance avec une élévation de la quantité de l'azote excrétée pour le chien E pourrait s'expliquer par une manifestation d'hydropthilie.

(Voir tableau VIII, page 57).

2°. *Avec alimentation ad libitum et insuline*

Nous avons alors donné aux animaux un régime absolument libre où la viande et le pain leur étaient donnés à discrétion afin de continuer à étudier l'élévation de leur courbe de poids.

Le chien E recevait régulièrement 40 unités cliniques d'insuline par voie sous cutanée.

L'azote alimentaire n'a pu être dosé car la quantité des aliments ingérés par les chiens variait suivant leur appétit et par suite il n'a pas été possible d'évaluer la rétention d'azote ;

Dans cette deuxième période d'une durée de cinq semaines, l'élimination d'azote par l'urine s'est encore accrue chez les deux animaux.

Azote urinaire :

Chien D = 7,91
Chien E = 6,54

La courbe de poids s'est également élevée mais d'une façon moins importante pour le chien qui était soumis au traitement par l'insuline que pour le chien témoin.

Variation de poids :

Chien D témoin = + 37,5 %
Chien E = + 35,4 %

(Voir tableau VIII B, page 57).

TABLEAU VIII

A. — *Alimentation riche et Insuline. — Du 9 Novembre au 24 Décembre*

	N. alimentaire	N. urinaire	Exerétion totale de N. avec fèces	Différence en grammes	Rétention ou perte de N.%	Poids du Chien 9 nov.	24 déc.	Variation du poids %
Chien D (témoin) 165 gr. v. + 165 P.	7,15	5,42	6,49	+ 0,66	+ 9,2 %	6,800	8,100	+ 19 %
Chien E (Insul.) 150 v. + 150 P.	6,51	5,54	6,51	0,00	0,00	5,500	6,700	+ 21,8 % (Hydrophilie

B. — *Alimentation ad libitum et Insuline. — Du 24 Décembre au 20 Janvier* 1928

		Poids du Chien 9 nov.	20 janv.	
Chien D (témoin)	7,91	6,800	9,350	+ 37,5 %
Chien E (Insul.)	6,54	5,500	7,450	+ 35,4 %

C. — *Alimentation ad libitum sans Insuline. — Du 20 Janvier au 29 Janvier* 1928

		Poids du Chien 9 nov.	29 janv.	9 févr.		
Chien D (témoin)	9,21	6,800	9,350	9,700	37,5 %	42,6 %
Chien E	6,54	5,500	7,650	7,800	39 %	41,8 %

3°. *Avec alimentation ad libitum sans insuline*

Dans cette dernière phase de nos expérimentations nous avons recherché dans quel sens se ferait la variation de poids chez le chien E soumis jusqu'au 20 Janvier 1927 à un traitement par l'insuline après cessation totale des injections. La viande cuite et le pain ont été donnés ad libitum aux deux chiens, et après 27 jours de ce régime, nous avons constaté une nouvelle élévation de la courbe de poids des deux animaux, mais le rythme de cette augmentation est devenu sensiblement indentique chez les deux animaux.

Variation de poids :

Chien D témoin = 42,6 %
Chien E témoin = 41,8 %
(Voir tableau VIII C page 57)

EVALUATION DE L'EXCRETION D'AZOTE AU COURS DES PREMIERES EXPERIENCES

Enfin nous avons voulu évaluer la quantité totale d'azote excrétée par chacun des animaux en expérience afin d'en tirer des conclusions. Malheureusement nous ne connaissons pas la composition exacte du corps des chiens, mais en nous reportant aux chiffres de Bouchard, sur la teneur en albumines d'un kilogramme de corps humain, nous pouvons fixer approximativement la quantite d'azote contenue dans le corps de chaque chien.

Selon les calculs de Bouchard il y aurait 160 grammes d'albumine par kilogramme de poids, soit $\frac{160}{6,25} = 25$

grammes d'azote par kilogramme. Partant de ce chiffre le bilan de la déperdition azotée pour chacun des chiens est le suivant à la fin de l'expérimentation :

	Azote organique	Perte totale d'azote	Perte de N. °/°
Chien A.	187 gr. 5	105 gr. 14	56 %
Chien B.	300 gr.	7 gr. 77	2,59 %
Chien C.	127 gr. 5	101 gr. 57	79 %

QUATRIEME PARTIE

Discussion

De l'ensemble des observations que nous avons pu faire au cours des expériences que nous avons exposées ci-dessus, il se dégage deux faits principaux qui sont en rapport étroit l'un avec l'autre, savoir :

Sous l'influence de l'insuline on constate chez le chien normal :

1° Une excrétion accélérée de l'azote urinaire ;

2° Une chute du poids ou un retard à l'engraissement suivant le régime auquel l'animal est soumis.

Après huit mois d'une expérimentation quotidienne, nous avons constaté que le bilan des pertes totales d'azote chez les chiens A et C recevant de l'insuline était supérieur à celui du chien B témoin ; en effet A et C ont perdu respectivement 56 % et 79 % de leur azote organique alors que cette perte ne fut que de 2,59 % pour le témoin.

Cette élimination d'azote est considérable en ce qui concerne les animaux insulinés et surtout le chien C. Il est aisé de se rendre compte par le simple examen des tableaux ci-dessus, que c'est surtout pendant la période d'hypo-alimentation que chez ces animaux l'excrétion azotée a été plus abondante, probablement parce qu'ils ne pouvaient essayer de réagir contre cette élimination d'azote par un apport plus grand d'azote alimentaire. Non seulement les animaux ne pouvaient fixer une partie de l'azote

alimentaire, mais encore l'action de l'insuline en accélérant l'excrétion azotée provoquait une combustion plus active des tissus et par suite une destruction d'une partie de ces tissus dans un organisme où il ne restait qu'une réserve d'azote insuffisante. Ceci est en liaison avec l'amaigrissement des chiens insulinés qui a été plus rapide et plus considérable pour eux que pour le témoin. Ce dernier, en effet, réagit contre cette insuffisance d'alimentation en réduisant son élimination d'azote, afin de conserver le plus possible d'azote organique, et par cela même, de tissus intacts.

Dans la première période de l'expérimentation, c'est-à-dire pendant celle où les animaux recevaient un régime alimentaire riche, nous avons observé que les chiens insulinés A et surtout le chien C, avaient réalisé une augmentation de leur poids bien que leur élimination d'azote soit supérieure à l'apport de leur alimentation, contrairement à ce qui se passe chez le témoin.

Ce phénomène qui semble paradoxal (augmentation de poids simultanément avec une perte d'azote organique) peut être attribué à une rétention d'eau dans l'organisme, sorte de réaction provoquée par l'insuline et se produisant au début du traitement insulinique l'hormone pancréatique agissant sur la diurèse (exaltation de l'hydrophilie et rétention de chlorures et des ions K et Ca).

Sur ce point nous serions en accord avec la clinique, il y a en effet élévation de la courbe du poids, mais nous devons faire observer comme le pensent aussi M. Labbé, Nepveux, Lambru en France, et d'autres auteurs à l'étranger, notamment Priesel et Wagner, que cet accroissement du poids n'est pas dû à la formation de tissus nouveaux, car elle se produit dans un temps trop court, mais à la fixation d'une certaine quantité d'eau dans les cellules de

l'organisme. Pour appuyer cette opinion, nous ferons remarquer que le chien B témoin, a fixé de l'azote et que son augmentation de poids quoique inférieure à celle du chien C est à peu près dans le même rapport que la quantité d'azote qu'il a retenue.

Dans un deuxième temps, nous avons amené les animaux à un état d'amaigrissement limite pour les maintenir en vie (23 %, 27 %, et 19 % de perte sur leur poids initial ou poids d'équilibre) afin de nous rapprocher le mieux possible des conditions pathologiques des états de dénutrition.

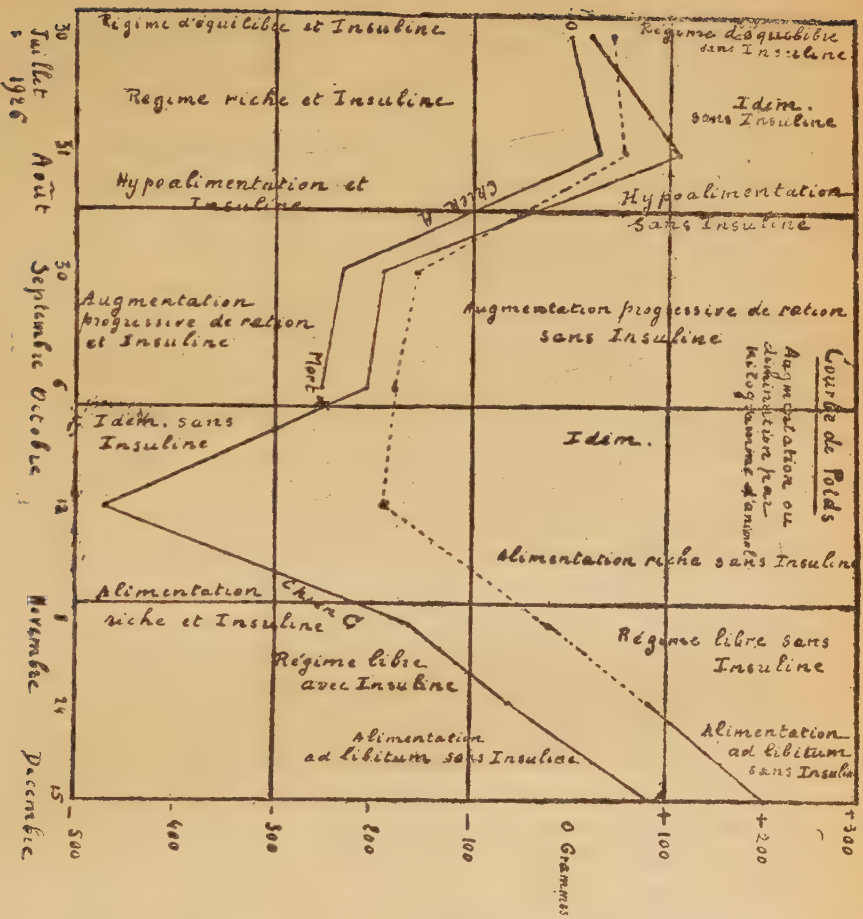
En opérant leur réengraissement progressif grâce à l'administration prudente d'un régime de plus en plus riche, pendant lequel on a continué de pratiquer sur les chiens A et C des doses progressives d'insuline, nous avons remarqué, que la courbe du poids est beaucoup moins élevée chez les animaux insulinés que chez le témoin.

Le chien A est mort au début de la période de réengraissement ;les deux autres chiens C et B ont reçu ensuite un régime ad libitum. Le chien C (insuliné) ne parvient pas à fixer de l'azote, comme le fait le témoin ; ses pertes en azote dépassent toujours son gain, malgré l'apport considérable qui lui est fait, sous forme d'azote alimentaire et son poids actuel reste au-dessous de son poids initial. Ce ne sera qu'au moment ou nous aurons cessé les injections d'insuline et toujours avec une alimentation ad libitum que le chien C commencera à fixer de l'azote et à récupérer du poids .

(voir Tableaux ci-après, pages 64 et 65)

Toutefois à la fin de l'expérimentation, le chien témoin avait réalisé une augmentation de 20 % sur son poids initial, alors que le chien C n'est arrivé (et seulement à partir

Courbe d'élimination d'Azote urinaire par Kilo d'animal
Régime riche et Insuline
Hypoalimentation et Insuline
Augmentation progressive de ration et Insuline
Alimentation riche et Insuline
Régime ad libitum sans Insuline
Grammes
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
Juillet
30
Août
31
Septembre
30
6
Octobre
12
8
Novembre
24
Chien C
Chien A
Chien B (témoin)
Régime riche Sans Insuline
Hypoalimentation sans Insuline
Augmentation de ration
x Mort
Alimentation riche sans Insuline
Régime ad libitum sans Insuline



du moment où il n'a plus reçu d'insuline) à augmenter que de 8 % son poids initial.

Dans la seconde série d'expériences, nous avons voulu vérifier ces résultats mais seulement dans le but d'étudier si l'accélération de l'excrétion azotée et le retard à l'engraissement étaient réalisés chez le chien normal insuliné,

En partant de l'équilibre d'Azote et de poids et en soumettant l'animal insuliné et le témoin à un régime riche, puis à une alimentation ad libitum (la période d'amaigrissement étant supprimée).

Les observations que nous avons pu faire au cours de cette deuxième expérimentation, sont dans le même sens que celles de la première expérimentation.

Soumis au traitement insulinique, le chien E tout d'abord, ne fixe pas d'azote, et augmente davantage son poids (Hydrophilie) que ne le fait le chien D témoin, qui, lui, a fixé un peu d'azote. Cette hydrophilie se manifesta comme nous l'avons déjà constaté précédemment, d'une façon extrêmement nette, et au début du traitement par l'insuline. Pendant cette période de rétention d'eau, le chien E a présenté souvent de la diarrhée, bien que son régime soit identique quant à la qualité, à celui du témoin. Cela pourrait donc être attribué, peut être à une réaction de l'animal tendant à éliminer l'excès de l'eau retenue dans son organisme. Ce phénomène, a, d'ailleurs, été remarqué par M. F. Moutier qui rapporte l'observation d'une malade traitée par l'insuline, chez laquelle il constate un gain de poids de 1 kilo 500, réalisé en six jours, puis brusquement se déclare un état diarrhéique qui a persisté tant que les injections d'insuline étaient pratiquées. En même temps, M. F. Moutier a noté une baisse du poids chez cette malade. (Société de Gastro-Entérologie de Paris. 8 Mars 1926).

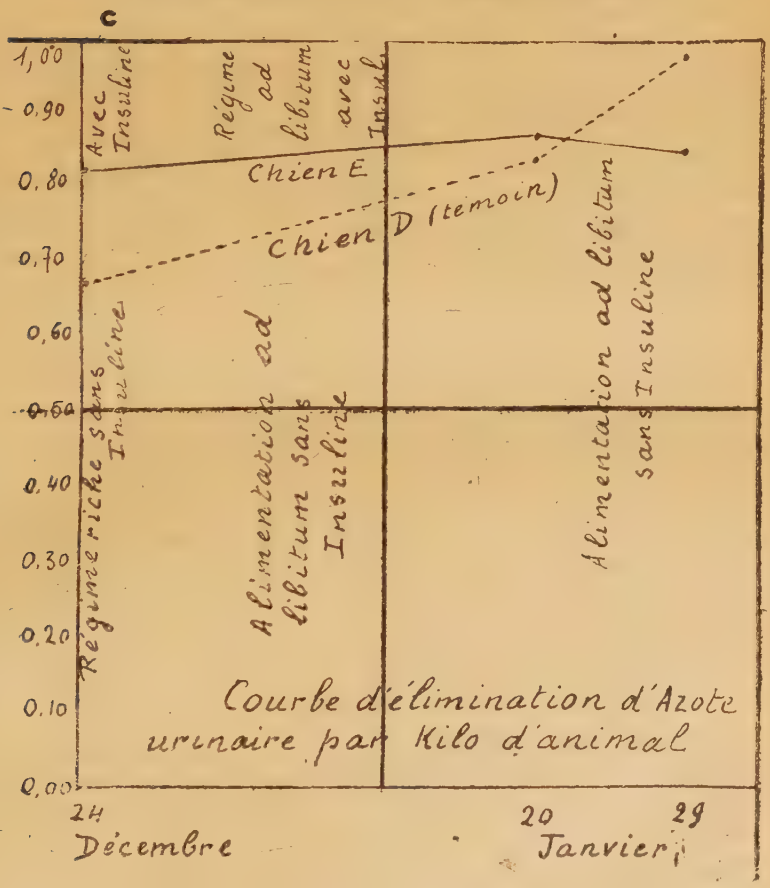
Dans un deuxième temps, et avec un régime libre le chien E qui reçoit des doses croissantes d'insuline, a réalisé cette fois une augmentation de poids inférieure cette fois, à celle obtenue par le témoin. Ce n'est qu'après cessation des injections d'insuline, qu'une élévation de la

courbe du poids se manifeste chez le chien E. Au terme de cette dernière expérimentation, l'augmentation du poids par kilogramme d'animal est sensiblement égale pour les deux chiens, soit :

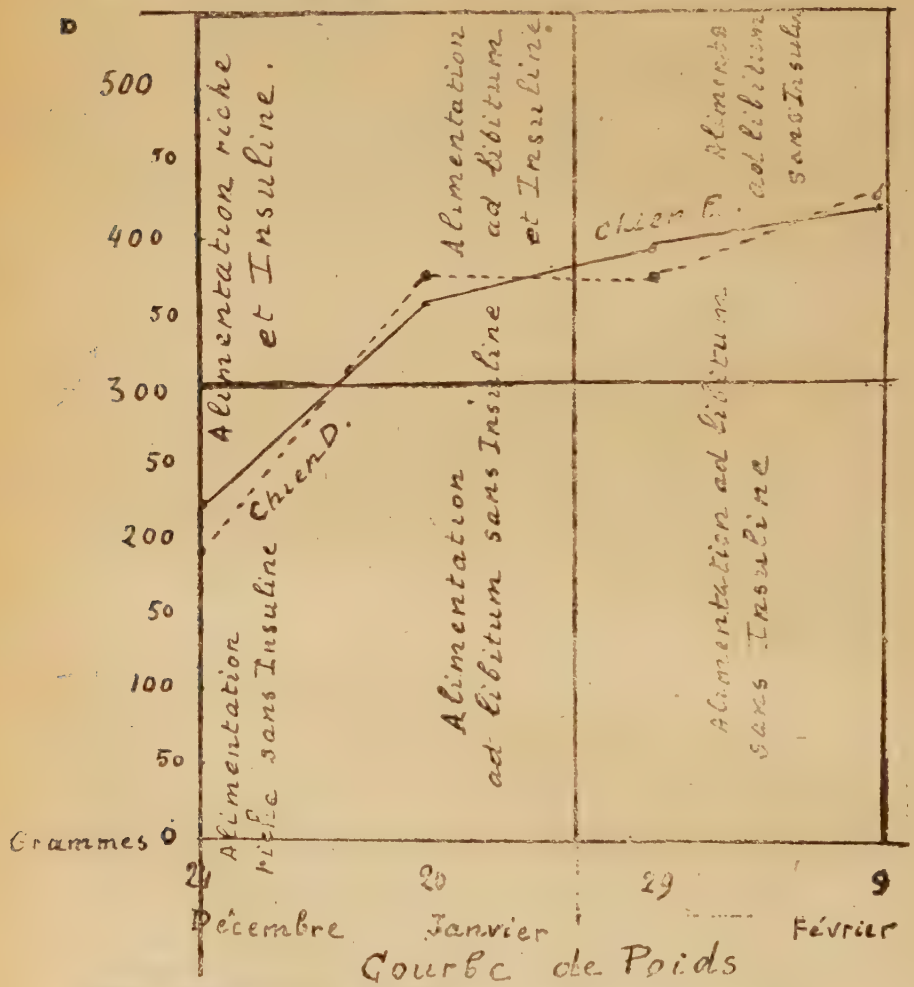
42,6 % pour le chien témoin ;

41,8 % pour le chien insuliné.

(voir tableaux C. et D., pages 67 et 68)



Enfin dans ces deux séries d'expériences, les chiens soumis à l'action de l'insuline mangeaient toute leur ration



aussi abondante qu'elle fut (faim pathologique) alors que très souvent les chiens témoins laissaient une partie de la leur.

CONCLUSION

De tous les faits que nous avons énumérés dans le cours de ce travail, il s'ensuit que les résultats de nos expériences sont en corcordance avec ceux obtenus déjà par H. Labbé et Theodoresco en 1924, dans leurs travaux sur l'excrétion azotée chez l'animal normal soumis à l'influence de l'insuline.

Nous avons observé :

1° Que chez les animaux soumis au traitement par l'insuline, l'excrétion d'azote urinaire était très augmentée pendant les 24 heures qui suivaient une injection un peu forte.

2° Que cette élimination azotée était constamment plus élevée chez les animaux soumis au traitement insulinique que chez ceux qui servaient de témoins, et que ce régime d'excrétion accélérée persistait quelle que soit la ration alimentaire à laquelle les animaux en expérience étaient soumis.

3° Comme M. H. Labbé et Theodoresco, nous avons constaté chez les chiens insulinés, parallèlement à l'élévation de la courbe d'azote urinaire, une chute de poids.

En nous reportant à l'ensemble de nos expériences, nous avons remarqué en effet :

1° Sous l'influence d'une alimentation insuffisante une accélération plus forte de la chute de poids chez les animaux recevant de l'insuline que chez le témoin.

2° Avec un régime de réengraissement, un retard dans la récupération du poids initial chez ces mêmes animaux, retard qui persiste pendant toute la durée du traitement. Cette reconstitution du poids de l'animal n'est peut-être d'ailleurs pas due en totalité à la récupération des tissus, comme nous l'avons vu précédemment, il convient peut-être de laisser une place dans ce phénomène d'engraissement, à l'action favorisante déjà connue, de l'insuline sur la rétention de l'eau et éventuellement des ions minéraux (Hydrophilie).

Enfin, comme nous l'avons observé nous-même avec netteté, il est à remarquer que l'insuline crée une faim pathologique (H. Labbé et Théodoresco). Tant qu'ils recevaient de l'insuline, les animaux mangeaient toute leur ration, aussi abondante qu'elle fut, alors que le chien témoin en laïssait une partie. Ceci pourrait s'expliquer par une réaction de l'animal tendant à compenser ses pertes d'azote tissulaire, par un apport plus grand d'azote alimentaire.

En réalité la divergence qui existe entre les résultats thérapeutiques constatés en clinique, sous l'influence de l'insuline, et ceux obtenus dans les expériences de laboratoire sur les animaux normaux peut être expliquée par une réaction différente de l'homone pancréatique se manifestant en milieu pathologique où l'harmonie des divers métabolismes se trouve détruite, alors que le rythme de ces métabolismes est intact chez les animaux normaux. L'apport dans la circulation générale d'un excès d'insu-

line dans un organisme intact, agit peut-être en provoquant la rupture de l'équilibre de certains de ces échanges et principalement celui des échanges azotés.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLÉTY.

Vu, le Président :

DESGREZ

Vu, le Doyen :

ROGER

BIBLIOGRAPHIE

AHLGREN (G.). — **On the role of insulin in carbonhydrate metabolism, XI** th. international physiological Congress. Edinburgh, 23-27 Juillet 1923.

BANTING (F.-G.) et BEST (C.-H.). — I. **The internal secretion of the pancreas.** The Journ. of Lab. and Clinic Med. 1922, VII, N° 5.

II. **Pancreatic Extracts.** The Journ. of Lab. and Clinic. Med. 1922, VII, N° 6.

BEST (C.-H.) et MACLEOD (J. J. R.). — **Some chemical reactions of insulin.** Journ. Biol. Chem. 1923, 63, 370.

BURN (J.-H.). — **The modification of the action of insulin by pituitrin extract and other substances.** Journ. Phys. 1923

BICKEL und KAUFMANN. — **Beeinflussung aglykosurischer Stoffechselstörungen der N-freienkohlenstoffaltigen Substanz durch insulin.** Munchener Medizin. Wochenschr. 1925.

Einfluss der lionen auf die Insulin am dysoxydabelen Harnkohlenstoff. Munchen. Medizin. Wochenschr. 1925.

BICKEL (A.), KAUFMANN und COSLA (O.). — Münchener Med. Wochensch. 19 Juin 1925.

BAUER and NYIRI. — **Mastkuren mit insulin.** Munchen medizin. Wochen. 1925.

BERTRAM. — **Aktivierung des insulin durch Eiweisskörper.** Munch. Medizin. Wochen. 1925.

CLARK. — **The interrelation of the surviving heart and pancreas of the dog in metabolism sugar.** Journ. eperm. Med. 1916, 24.

GLOUGH (H.-D.), ALLEN (R.-S.) and Murlin (J.-R.). — **The influence of pancreatic perfusate upon the carbohydrate metabolism of depancreatized animals.** Pr. Soc. Exp. Biol. Chemist. 1922.

CLOUGH (H.-D.), SOKES (A.-M.), GIBBS (C.-B.-F.), STONE (N.-C.) and MURLIN (J.-R.) — **The influence of pancreatic perfusates on the blood sugar, D. N. ratio and respiratory quotient of depancreatized animals.** Jour. Biol. Chem. 1923, 55.

COLLIP (J.-B.). — **Preparation of extracts used in the first clinical cases.** Trans. Roy. Soc. Canada, 3 série, XVI Mai 1922.

VAN CREVELD (S.). — **The influence of alcoholic pancreatic extracts, (insulin) on the tolerance of the kidney for glucose XI th. int. physiol.** Congr. Edinburgh, 23-27 Juillet 1923.

DESGREZ (A.), BIERRY (H.) et RATHERY (F.). — I. **Sur quelques modalités d'action de l'insuline.** C. R. A. S. 1923. 21 Juillet.

II. **Action de l'insuline sur la glycémie et sur l'acidose.** C. R. A. C. 1923.

Recherches sur l'insuline. Paris-Medical, 154 p. 1923.

COLLAZO (J.-A.) und HANDEL (M.). — **Deutsche Medizin.** Wochensch. 1925

DUDLEY (H.-W.), LAIDLOW (P.-D.), TREVAN (J.-W.) and BOOCK (E.-M.). — **The effect of insulin of the respiratory exchange.** Proc. Physiol. Soc. 17 Mars 1923, 57, XLVII.

DUDLEY (H.-W.) and MARRIAN (G.-F.). — **The effect of insulin on the glycogen in the tissues of the normal animals.** Bioch. J. 1923.

EADIE (G.S.) I. — **The variations of the blocd sugar of the rabbit throughout the day and the effect on the subcutaneous injection of glucose.** Am. Journ. Phys. 1923.

FALTA (W.). — **Insulin und Fettsucht.** Wiener Klinisch. Wochen. 1925.

FEISSLY (R.). — **Traitement insulinique des états de dénutrition.** Presse Médicale. 1926, N° 13.

HEDON (E.) et LAGUESSE (E.). — Paris Médical, N° 94, p. 1553, 25 Novembre 1925.

KELLAWAY et HUGHES (T.-A). — **Observation on the influence of insulin on normal metabolism of man.** Br. Med. Journ., 1923, 28 Avril.

KROCH (A.). — Deutsche Medizin. Wochens. 1925.

LESCHKE (E.). — **Uber die Wirkung des Pankreas Extraktes auf pankreasdiabetische und auf normale Tiere.** Arch. für Anatomie und Physiol. 1910.

LAGUESSE (E.). — **Echo Médical du Nord,** nº 37, p. 431 et nº 38, p. 444.

LABBÉ (H.). — **Bulletin Acad. Médecine.** Paris 91, 775, 777, 17 Juin 1924.

LABBÉ (H.) et THEODORESCO (B.). — **Bulletin Acad. des Sciences.** 3 Mars 1924.

Bulletin Acad. des Sciences. 11 Mai 1925.

LABBÉ (M.), NEPVEUX et LAMBRU. — **Traitement du diabète par l'insuline.** Presse Médicale, nº 94, 24 Novembre 1923.

LABBÉ (M.), FLORIDE, NEPVEUX et HERNIAUX. — **Bulletin de l'Acad. des Sciences.** 14 Mai 1928.

LAURA. — Insulin und Pituitrin. Munchen. Medizin. Wochens. 1925

VON MEHRING (J.) und MINKOWSKI (O.). — **Diabetus mellitus nach Pankreas Exstirpation.** Zentralblatt. f. Klin. Med. 1889. Id. Archiv. f. Exp. Path und Pharmak. 1890.

MŒHLING und AINSLEE. — **Wirkung vin Insulin und Extrakt des hinteren Hypophysenlappens.** Munchen. Medizin. Wochens. 1925.

NOBLE (E.-C.) and MACLEOD (J.-J.-R.). — **The influence of sugars and others substances on the toxic effects of insulin.** Am. Journ. Physiol. 1923 .

PRIESEL und WAGNER. — **Insulinbehandlungen des toxischen Ernährungssyndroms bei akuten Ernährungsstörungen.** München. medizin. Wochen. 1925.

SIMONNET (H.). — **L'insuline. Etat actuel de la question.** Bull. Soc. de Chimie Biologique. Janvier 1924.

SLOSSE (A.). — **Sur le mécanisme d'action de l'insuline.** C. R. Soc. Biol. 1923, 89, 743.

SUNDBERG (C.-G.). — **Sur l'action de l'insuline après l'extirpation des capsules surrénales.** C. R. Soc. Biol. 1923

STAUB. — **Insulin.** Deutsche Medizin. Wochens. 1925.

VOGT. — **Munchener Medizin Wochensch.** 1926.

Max M. LEVY. — **Les cures d'engraissement par l'usuline.** Soc. de Gastro Entérolog. de Paris. Mars 1927.

MOUTIER. — **Traitement de la maigreur et de l'amaigrissement par l'insuline.** Soc. de Gastro-Entérolog. de Paris. 8 Mars 1926.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 11

Chapitre Premier

Influence de l'Insuline sur le Métabolisme azoté.. 13

Chapitre II

Modes d'action de l'Insuline 19

Chapitre III

Action de l'Insuline sur le Métabolisme azoté 39

Chapitre IV

Discussion 61

CONCLUSION.. 69

BIBLIOGRAPHIE.. 73

Imprimerie des Presses Modernes, 45 rue de Maubeuge - Paris

Ateliers à Troyes — Aube